

## Juveniele dermatomyositis

J. WERBROUCK<sup>1, 3</sup>, C. WOUTERS<sup>2</sup>, M. MORREN<sup>1</sup>

### Samenvatting

Juveniele dermatomyositis (JDM) is een zeldzame, vaak chronische auto-immuunziekte waarvan de oorzaak nog niet volledig duidelijk is. Naast genetische en omgevingsfactoren speelt materneel microchimerisme een mogelijke rol. Ook de pathogenese is complex en nog niet volledig opgeklard. Men veronderstelt dat het gaat om een auto-immune complementgemedieerde kleinevatenvasculitis, waarbij zowel de verworven als de aangeboren immuniteit betrokken zijn. Klinisch wordt de aandoening gekenmerkt door een symmetrische proximale spierzwakte en typische huidmanifestaties, waarvan de gottronpapels, het periorbitaal heliotroop erytheem, en de periunguale teleangiëctasieën het vaakst voorkomen. Ook calcinosis en lipodystrofie kunnen voorkomen en zijn geassocieerd met een ernstiger ziekteverloop. Aantasting van andere orgaansystemen is mogelijk, maar meestal subklinisch.

De diagnostiek van JDM is sinds 1975 gebaseerd op de criteria samengesteld door Bohan en Peter (huidsymptomen, proximale spierzwakte, spierenzymen, spierbiopsie, elektromyogram (emg)). Er is nood aan nieuwe diagnostische criteria waarin tevens onderzoeken zoals MRI en capillaroscopie zijn opgenomen. De basis van de behandeling bestaat nog steeds uit systemische corticosteroïden, in combinatie met een corticoidsparend immuunsuppressivum zoals methotrexaat. Het snel starten van een doeltreffende behandeling heeft een belangrijke prognostische impact. Ondanks alles ontwikkelt een derde van de patiënten calcinosis en lijdt meer dan een derde aan een chronisch actieve ziekte, voornamelijk met huidsymptomen.

### Inleiding

Juveniele dermatomyositis (JDM) is een zeldzame, maar mogelijk ernstige systemische auto-immuunziekte, meer bepaald een systemische kleinevatenvasculitis. De ziekte treft voornamelijk de skeletspieren en de huid, met proximale spierzwakte en karakteristieke huidafwijkingen tot gevolg. Daarnaast kunnen ook andere organen, zoals het hart, de longen en het gastro-intestinale stelsel betrokken zijn (1, 2). De aandoening wordt tot de zogenaamde chronisch inflammatoire bindweefselziekten gerekend, naast onder andere systemische lupus erythematoses (SLE) en

sclerodermie (3). Daarnaast is dermatomyositis (DM) ook één van de idiopathische inflammatoire myopathieën (IIM), naast polymyositis (PM) en „inclusion-body-myositis”. DM onderscheidt zich hiervan door zijn typische cutane afwijkingen, die verder in dit artikel besproken zullen worden. Bij volwassenen komen DM en PM ongeveer even vaak voor, bij kinderen daarentegen is DM veruit de meest prevalentie inflammatoire myopathie (4).

JDM heeft heel wat gemeenschappelijk met de aandoening bij volwassenen, maar beide vormen zijn als aparte entiteiten te beschouwen. Zo zijn er heel wat verschillen in de prevalentie van klinische kenmerken, prognose en comorbiditeit. Over het algemeen vertonen kinderen met DM meer vasculopathie en een grotere kans op calcinosis en lipodystrofie, maar hebben ze een betere prognose op lange termijn. Volwassenen hebben meer kans op positieve myositis-specifieke antistoffen, een amyopathisch verloop en het ontwikkelen van interstitiële longziekte. Een

<sup>1</sup> Dienst dermatologie, UZ Leuven campus Sint-Rafaël.

<sup>2</sup> Dienst pediatrie, UZ Leuven campus Gasthuisberg.

<sup>3</sup> Correspondentieadres: dr. J. Werbrouck, dienst dermatologie, UZ Leuven campus Sint-Rafaël, Kapucijnenvoer 33, 3000 Leuven; e-mail: justine.werbrouck@uzleuven.be



ander belangrijk verschil is dat er bij kinderen geen associatie is met maligniteiten, in tegenstelling tot bij volwassenen (4, 5).

### Casus

Een meisje van drie jaar meldde zich in de zomer voor het eerst aan op de raadpleging. Sinds de eerste zonblootstelling in de lente had zij een erytheem op de wangen ontwikkeld dat persisteerde. Geleidelijk aan vormde zich ook een rode, schilferende uitslag op de handen en een uitslag over het hele lichaam, die door de moeder omschreven werd als 'bloemetjes-huid'. De verdere systeemanamnese was negatief, ook voordien was zij niet ziek geweest. Uit de medische voorgeschiedenis kwamen er geen bijzonderheden naar voren. Een bloedname uitgevoerd door de huisarts toonde een normaal perifeer bloedbeeld, sedimentatie en nierfunctie. Het klinische onderzoek toont een discrete heliotrope rash op de oogleden en een uitgesproken en scherp begrensd erytheem op de beide wangen met uitsparing perioraal (fig. 1, links). Dit erytheem is

tevens terug te vinden op de hals en decolleté, in de vorm van een 'V' (fig. 1, rechts), en discreter op de schouders en bovenrug. Op de strekzijde van de knokkels van beide handen zijn erythemateuze plaques te bemerken, suggestief voor gottronpapels (fig. 2, links). Op de palmaire zijden van de handen bevinden zich lineaire erythemateuze, licht geïnfilterde plaques (fig. 2, midden). Ten slotte is een uitgesproken livedo racemosa te zien over de ledematen en de romp (fig. 2, rechts).

Differentiaaldiagnostisch wordt gedacht aan DM (sine myositis) en lupus erythematoses (LE). Er wordt een punchbiopsie verricht uit een plaque op één van de knokkels. Het histopathologische onderzoek hiervan toont een discrete grensvlakdermatitis met vacuolopathie van de basale cellaag.

Het meisje wordt doorverwezen naar kinderreumatologie. Bij klinisch onderzoek bemerkt men een duidelijke zwakte van de buik- en halsspieren, ondanks de afwezigheid van spierklachten bij grondige anamnese. Het teken van Gowers (handen op de dijen duwen om vanuit zit rechtop te komen) is negatief. Een bloedname toont een normaal perifeer bloedbeeld, bezinking, nierfunctie en C-reactieve proteïne (CRP). Het aspartaattransaminase (AST) bedraagt 45 U/l (normaal

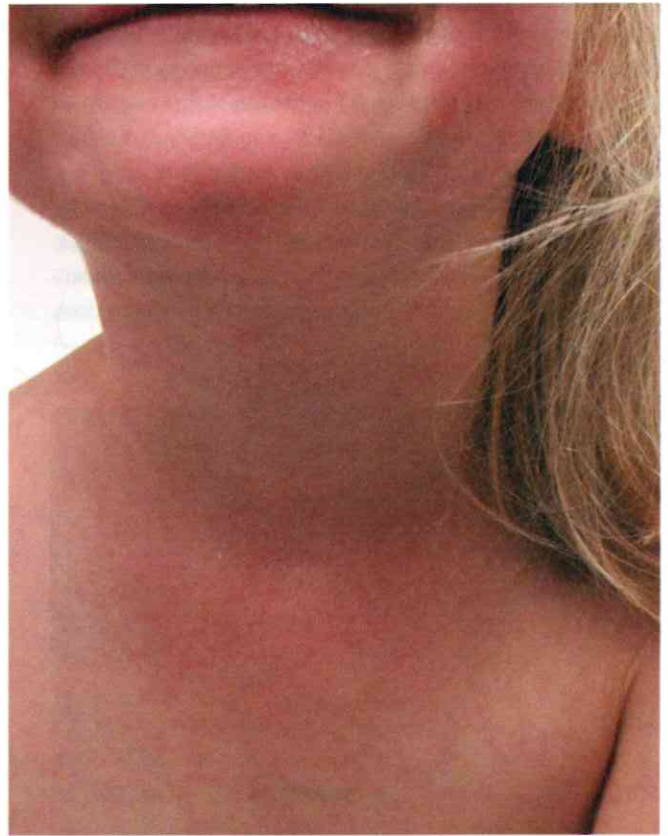


Fig. 1: Een driejarig meisje met huidafwijkingen passend bij JDM. Links: heliotroop periorbitaal erytheem en erythemateuze rash op de wangen. Rechts: V-vormige rash op de hals en decolleté.  
JDM: juveniele dermatomyositis.



Fig. 2: Een driejarig meisje met huidafwijkingen passend bij JDM.

Links: gotttronpapels op de knokkels van de vingers. Midden: lineaire erythemateuze plaques op de handpalmen. Rechts: Livedo racemosa op de ledematen.

JDM: juveniele dermatomyositis.

< 32), creatinekinase (CK) 148 U/l (normaal < 145), lactaatdehydrogenase (LDH) 599 U/l (normaal 240-480) en aldolase 9,3 U/l (normaal 0,5-7,6), allemaal passend bij myositis. De bepaling van de antinucleaire factor (ANF) is dubieus. Immunoglobulinen en complement zijn normaal. Een capillaroscopie brengt „giant capillaries” aan elke vinger aan het licht, een beeld dat perfect kan passen bij dermatomyositis (fig. 3). De spierkracht wordt verder onderzocht aan de hand van twee scoresystemen: de „Childhood Myositis Assessment Scale” (CMAS) (score 41/52) en de „Kendall Manual Muscle Testing” (score 47/80). Beide tests wijzen op een lichte proximale spierzwakte. Een aantal bijkomende onderzoeken om systeem aantasting op te sporen, zoals een urinesediment, een thoraxfoto,

een echocardiografie en een oftalmologisch onderzoek tonen geen bijzonderheden.

Op basis van deze kenmerken wordt de diagnose van JDM gesteld. Een behandeling wordt opgestart met een combinatie van corticosteroiden (methylprednison 2 x 10 mg/dag per os) en methotrexaat (7,5 mg/week per os). Als adjuvante therapie worden foliumzuur 4 mg/week, calcium + vitamine D, maagbescherming met een H2-antihistaminicum, en kinesitherapie ingesteld. Tevens wordt een strikte zonbescherming aanbevolen. Onder deze behandeling wordt een gunstige evolutie bemerkt.

### Epidemiologie en etiologie

De incidentie van JDM bedraagt in de Verenigde Staten en in het Verenigd Koninkrijk 3,2 per miljoen kinderen per jaar (1). Tabel 1 geeft enkele epidemiologische kenmerken weer, waarbij de juveniele en de volwassen vorm vergeleken worden (1, 4).

De ontstaanswijze is onbekend en waarschijnlijk multifactorieel. Men veronderstelt dat het gaat om een immuungemedieerd proces, getriggerd door omgevingsfactoren in genetisch voorbestemde personen. Bepaalde HLA-allelen (HLA: „human leucocyte antigen”), zoals B\*08, DRB1\*0301, DQA1\*0501 en DQA1\*0301 komen vaker voor bij JDM (1). Ook een aantal cytokinenpolymorfismen zijn geassocieerd met de ziekte. Zo hebben kinderen met het TNF $\alpha$ -308A-polymorfisme een ernstiger ziekteverloop en een hoger risico op calcinosis en ulceraties (2).

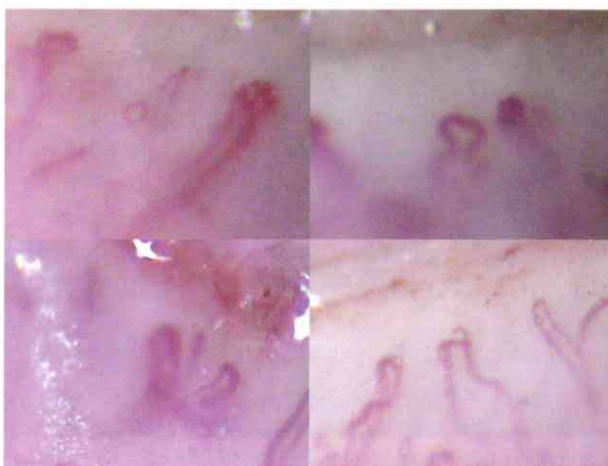


Fig. 3: Capillaroscopie op de nagelwanden: „giant capillaries” aan elke vinger.



TABEL 1

*Epidemiologische vergelijking tussen kinderen en volwassenen met DM.*

	JDM	DM bij volwassenen
Proportie van IIM	80-95%	30-50%
Incidentie	3,2/miljoen/jaar	5-8,9/miljoen/jaar
Piek leeftijd begin ziekte	7 jaar (25% < 4 j)	30-50 jaar
Geslacht	Meisjes > jongens (2,3/1)	Vrouw > man
5-jaarsoverleving	> 95%	75-90%
Mortaliteit	< 2%	21%
Maligniteit	1%	15-24%

DM: dermatomyositis; IIM: idiopathische inflammatoire myopathieën; JDM: juveniele dermatomyositis.

Ook van IL-1 $\alpha$  zijn bepaalde polymorfismen een risico of juist beschermend voor het ontwikkelen van de aandoening (4).

Een aanwijzing voor de rol van omgevingsfactoren is onder andere de seizoensale predilectie voor het ontstaan van de eerste symptomen, namelijk in de lente en de zomer. Bij patiënten van Spaanse afkomst, patiënten met het HLA-DRB\*0301-allel, en deze met het anti-p155-antilichaam, werden seizoensale geboortedistributies vastgesteld, waardoor een mogelijke rol voor perinatale blootstellingen of blootstellingen vroeg in het leven werd gesuggereerd (1, 2).

Er zijn aanwijzingen voor een infectieuze trigger. In twee grote cohortstudies werd een hoge frequentie vastgesteld van gastro-intestinale en bovensteluchtweginfecties in een periode tot drie maanden vóór het ontstaan van de eerste symptomen. Zo werd de hypothese gesteld dat een infectieuze oorzaak via „molecular mimicry” een rol zou spelen in de initiatie van de ziekte. Een mogelijke samenhang is beschreven met verschillende micro-organismen, vooral met groep-A-streptokokken. Ook gevallen van infectie met onder andere coxsackievirus B, *Toxoplasma*, enterovirus, en parvovirus werden inconsistent geassocieerd met het begin van de ziekte (1).

Over de relatie met niet-infectieuze omgevingsfactoren is minder informatie beschikbaar. Associaties werden reeds beschreven met onder andere medicatie, vaccinaties (hepatitis B, influenza, rubella, difterie, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)), stressvolle levensgebeurtenissen en een ongewone blootstelling aan de zon. Geneesmiddelen die in verband worden gebracht met JDM zijn statinen, „-caïne”-anesthetica en groeihormonen (6).

Ten slotte is er de mogelijke rol van materneel microchimerisme: de aanwezigheid van maternele

cellen in het kind die tijdens de zwangerschap van de moeder naar de foetus overgegaan zijn. Deze cellen werden in hogere mate aangetroffen bij kinderen met DM in vergelijking met controlekinderen in perifere bloed, huid en spier (7). Ook omgekeerd kunnen er foetale cellen voorkomen in de maternelle bloedsomloop, wat een rol kan spelen bij de volwassen vorm. De aanwezigheid van deze cellen is meestal goedaardig, maar de chimere T-cellen kunnen autoreactief zijn, en zo een soort „graft versus host disease” (GVHD) of auto-immuniteit veroorzaken (1, 4). Dit kan dan ook de gelijkenissen in histopathologische bevindingen tussen GVHD en DM verklaren. Verder onderzoek is echter nodig om de bijdrage hiervan tot de pathogenese volledig te kunnen verklaren (7). Bovendien is deze theorie zeker niet specifiek voor DM en wordt ze vooral geponneerd bij sclerodermie, dat nog meer histopathologische gelijkenissen vertoont met GVHD.

### Pathogenese

Men veronderstelt dat het gaat om een auto-immune, complementgemedieerde kleinevatenvasculitis. Tot nu toe werd geen specifiek auto-antigeen definitief geassocieerd, maar men suggereert dat het primaire doelwit het endotheel van endomysiale en dermale capillairen betreft. In de spier leidt dit uiteindelijk tot necrose van capillairen, perifasciculaire inflammatie, ischemie en destructie van spiervezels (8, 9).

Hoewel de vroegste gebeurtenissen in de pathogenese van JDM niet volledig opgeklaard zijn, zijn een aantal meer centrale gebeurtenissen duidelijk. Deze omvatten de aanval van het immuunsysteem op het endotheel van spiercapillairen, de infiltratie van



plasmacytoïde dendritische cellen (pDC) met een resulterende type-I-respons en de opregulatie van MHC-klasse-I-expressie op de oppervlakte van spiervezels. Zowel de humorale (auto-antilichamen en immuuncomplexen) als de cellulaire (T- en B-cellen) verworven immuniteit zijn betrokken, en de laatste jaren zijn er steeds meer aanwijzingen dat ook het aangeboren immuunsysteem een belangrijke rol speelt (1, 10). Daarbij gaat vooral de aandacht naar de pDC en de type-I-interferonen (IFN- $\alpha$  en - $\beta$ ) (10).

De pathogenese is grotendeels identiek bij kinderen en bij volwassenen, maar de centrale gebeurtenissen, inclusief de vasculopathie, de type-I-interferon-respons en de opregulatie van MHC-klasse-I, zouden meer prominent aanwezig zijn bij kinderen (6).

## Kliniek

Typisch manifesteert JDM zich insidieus, met een trage progressie van malaise, snelle vermoeibaarheid, spierzwakte, koorts en huiduitslag, die de diagnose drie tot zes maanden kunnen voorafgaan. Er is echter een grote variatie in de evolutiesnelheid van de klinische tekens. Zo treedt een meer acuut verloop op bij ongeveer een derde van de kinderen (6).

## Huidafwijkingen

Typisch zijn de karakteristieke huidletsels, die soms een diagnose op het zicht mogelijk maken. Daarom is het, zeker voor huidartsen, belangrijk deze letsels te herkennen, vooral ook omdat de huidafwijkingen in de helft van de gevallen aan de spierzwakte voorafgaan (3).

De afwijkingen worden gekenmerkt door een typische kleur en spreiding. Het zijn rood-violet letsels die typisch gelokaliseerd zijn rond de ogen, op de scalp, in het gelaat, op het bovenlichaam en op de extensorzijden van de armen, de handen en de vingers. Ze kunnen subjectieve last geven, zoals jeuk of een branderig gevoel. De huidletsels worden typisch uitgelokt of verergerd door zonlicht (3). Er is geen correlatie tussen de activiteit van huid- en spieraantasting (11).

### *Vaak voorkomende huidafwijkingen*

De drie meest voorkomende huidafwijkingen zijn het teken van Gottron of de gottronpapels, het periorbitaal heliotroop erytheem en het periunguaal erytheem met capillaire vaatverwijdingen (6).

Het teken van Gottron en de gottronpapels zijn erythemateuze tot violette maculae of geïnfilteerde papels en plaques over beenderige prominenties op de extensorzijden van gewrichten. Ze kunnen een glanzend uitzicht hebben en licht schilferen. Ze komen vooral voor op de dorsale zijden van de proximale interfalangeale gewrichten van de vingers, en minder op de metacarpofalangeale en de distale interfalangeale gewrichten (fig. 4). Ook de strekzijden van de knieën en de ellebogen, en minder vaak de enkels, kunnen deze afwijking vertonen (3, 5, 6).

De heliotrope rash komt voor op de bovenste oogleden als een violette, roodpaarse glans. Vaak is er een begeleidend oedeem en zijn er teleangiëctasieën zichtbaar (6).

De periunguale teleangiëctasieën („giant capillaries”) kunnen met capillaroscopie aangetoond worden en zijn soms zelfs met het blote oog zichtbaar (5). Ze zijn een bewijs van inflammatie van de kleine bloedvaten, en correleren met de onderliggende ziekteactiviteit van de huid (11), en volgens sommigen ook van de spier (12). Persisterende afwijkingen zijn geassocieerd met een langdurig ziekteverloop (13). Vaak ziet men ook een dystrofische cuticula (onregelmatig verdikt en rafelig nagelriempje) (3).

Daarnaast komt vaak ook een erythemateuze, violette rash voor op gebieden blootgesteld aan de zon: faciaal met uitsparing perioraal, op de hals, de schouders en de bovenzijde van de rug (‘sjaalteken’), op de borstkas in een V-vorm, en op de extensorzijden van de extremiteiten (3). Minder vaak kan ook op niet-zonblootgestelde gebieden een erythemateuze rash voorkomen. Op de scalp kan een psoriasiforme dermatitis gezien worden, wat foutief aangezien kan worden als psoriasis of seborrheïsche dermatitis, en een niet-cicatriële alopecie (5).



Fig. 4: Patiëntje met gottronpapels op de metacarpofalangeale gewrichten.



Gingivale teleangiëctasieën, een gevolg van de vasculopathie, zijn vaak aanwezig, maar worden ondergediagnosticeerd (13). Cutane en mucosale ulceraties, pathologisch het resultaat van een occlusieve endarteropathie, zouden tot in 30% van de gevallen voorkomen en zijn geassocieerd met een ernstig en langdurig ziekteverloop (1, 6).

#### *Calcinosis*

Calcinosis of kalkafzetting kan voorkomen op de huid en de weke delen. Bij kinderen met DM zou dit tot in 70% van de gevallen voorkomen, bij volwassenen in 30% (14). De afzettingen vormen zich meestal ter hoogte van drukpunten of plaatsen van trauma, zoals de ellebogen, de knieën, de vingers en het sacrum (fig. 5). Er zijn vier subtypen beschreven: cutane en subcutane plaques of noduli, deposities reikend tot in de spier, deposities langs fasciale vlakken, wat kan leiden tot contracturen, en ten slotte een wijdverspreid calcium-'exoskeleton', wat tot immobilisatie kan leiden. In de huid zijn dit vast aanvoelende, harde, gele tot huidkleurige onregelmatige noduli, vaak over beenderige prominenties. Ze kunnen openbreken doorheen het huidoppervlak en secundair surinfesteren. Kalkafzetting in de spier is meestal asymptomatisch en te zien op een radiografie (1, 5). Spontane regressie is mogelijk via reabsorptie of extrusie, maar zeldzaam. Mogelijke verwikkelingen zijn chronische pijn, ulceratie, surinfectie, en contracturen met functionele beperkingen tot gevolg (1). Calcinosis begint meestal één tot drie jaar na het begin van de ziekte, maar het kan zich al bij de eerste presentatie van de ziekte manifesteren of zelfs tot



Fig. 5: Patiëntje met calcinosis op de elleboog en de vingers.

twintig jaar nadien. Het is geassocieerd met een lange duur van onbehandelde ziekte en met een verhoogde productie van TNF $\alpha$  (TNF $\alpha$ -308A-polymorfisme) (1). Een agressieve initiële therapie is protectief (15).

#### *Lipodystrofie*

Lipodystrofie, het progressieve verlies van subcutaan en visceraal vet, komt in 7-50% van de gevallen voor. Van alle systemische auto-immuunziekten is JDM het vaakst geassocieerd met lipodystrofie. Het kan gelokaliseerd, partieel of gegeneraliseerd voorkomen. Vaak gaat het gepaard met insulineresistentie, acanthosis nigricans, dyslipidemie, een gestoorde glucosetolerantie, steatohepatitis en hypertensie (1, 6). Patiënten met een meer gegeneraliseerde vorm hebben vaak hyperandrogenisme met hypertrichose, hyperpigmentatie, vergroting van de clitoris, en amenorroe (6).

#### *Minder frequente huidafwijkingen*

Ten slotte zijn er een aantal minder vaak voorkomende afwijkingen, zoals het fenomeen van Raynaud, oedeem van de ledematen, livedo reticularis, poikilodermie, monteurshanden, en panniculitis (1, 6, 16). Poikilodermie, een combinatie van hyper- en hypopigmentatie, teleangiëctasieën en epidermale atrofie, is een chronische afwijking die geleidelijk aan ontstaat. Monteurshanden („mechanic's hands”), een term voor hyperkeratotische ruwe letsels op de laterale en palmaire zijden van de vingers, worden meer bij volwassenen gezien (6, 17).

#### *Spieraantasting*

De spierzwakte is typisch symmetrisch en gelokaliseerd ter hoogte van proximale spieren: de bekken- en schoudergordel, de nekflexoren, de rug- en buikspieren. De zwakte kan variëren van mild tot ernstig. Het kan zich uiten in vage klachten, zoals moeite hebben met haren kammen, trappen lopen, zich aan- en uitkleden, of overeind komen uit zittende of liggende positie. Bij klinisch onderzoek is in typische gevallen het teken van Gowers positief. In een minderheid komt spierpijn of gevoeligheid bij palpatie voor.

Ook faryngeale, hypofaryngeale en palatumspieren zijn vaak aangetast. Slikmoeilijkheden kunnen hieraan te wijten zijn, of aan hypomotiliteit van de slokdarm. Ook dysfonie en nasale spraak zijn vaak voorkomende tekenen (4, 6, 10, 17).



DM 'sine myositis', of amyopathische DM is zeldzaam bij kinderen. Vaker zal het gaan om een klassieke JDM waarbij de spieraantasting bij de eerste presentatie nog niet opvallend aanwezig is (6).

### Systeemaantasting

Ten slotte kunnen een aantal andere organen betrokken zijn in het ziekteproces. Meestal zijn de afwijkingen echter subklinisch (16).

De vasculopathie kan het gastro-intestinale stelsel treffen, wat vaker voorkomt bij kinderen met DM dan bij volwassenen (2-3% vs 1%), maar sinds het gebruik van immuunsuppressiva nog slechts in een minderheid wordt gezien. Mogelijke gevolgen zijn malabsorptie, en minder vaak ulceratie, bloeding, infarcting, pneumatoses intestinales of perforatie (1, 4). Ook het hart kan betrokken zijn. Het vaakst ziet men een niet-specifieke sinustachycardie, maar ook geruisen en cardiomegalie, met of zonder veranderingen op een elektrocardiogram (ecg), kunnen voorkomen. Pericarditis werd ook beschreven. Hypertensie kan voorkomen in 25% tot 50%. Ernstige cardiovasculaire betrokkenheid is zeldzaam. Respiratoire spierzwakte kan leiden tot een symptomatische restrictieve longziekte (6). Interstitieel longlijden, een majeure oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij volwassenen, is zeldzaam bij kinderen (4). Artralgieën en een subtiele, transiënte, niet-destructieve artritis kunnen voorkomen. De aanwezigheid van een significante, persisterende artritis moet doen denken aan de mogelijkheid van een overlap-syndroom zoals „mixed connective tissue disease” (MCTD). Vasculopathie van de retinale bloedvaatjes, zichtbaar als „cotton-wool spots”, wordt in zeldzame gevallen gerapporteerd. Een verminderde botdensiteit, ten gevolge van een verhoogde activiteit van osteoclasten, wordt vaak gezien, zelfs nog voor het instellen van een behandeling met corticosteroiden (6).

### Overlapsyndromen

Drie tot tien procent van de idiopathische inflammatoire myopathiën op kinderleeftijd zijn geassocieerd met een andere auto-immuunziekte, het vaakst met kenmerken van sclerodermie. Dergelijke gevallen hebben doorgaans een mildere graad van myositis en een betere therapierespons (1).

### Differentiaaldiagnose

De differentiaaldiagnose omvat andere vormen van idiopathische inflammatoire myopathiën, zoals juveniele polymyositis, naast infectieuze myopathiën, niet-inflammatoire myopathiën, en andere systeemziekten die gepaard gaan met spierzwakte (6). Ook kan aanvankelijk gedacht worden aan andere huidziekten die de huidafwijkingen van DM nabootsen, zoals psoriasis, atopisch eczeem of een airborne of allergische contactdermatitis (18). Hieronder wordt kort ingegaan op andere systeemziekten die gepaard kunnen gaan met spierzwakte. De meeste aandacht wordt gegeven aan de differentiaaldiagnose met SLE, aangezien dit het moeilijkste is. Achtereenvolgens worden de verschillen in huidsymptomen, graad van myositis, systemische aantasting en histopathologische kenmerken toegelicht.

Kinderen met JDM kunnen een rash op de wangen vertonen die lijkt op het welgekende vlindererytheem („butterfly rash”) bij SLE. Bij JDM ontbreken de mooie afgelijnde randen echter en zijn de nasolabiale plooien gespaard (6). De kleur van de rash is bij SLE meestal meer rood tot roze in plaats van violet (19). Helioatrof erytheem en periorbitaal oedeem zijn niet karakteristiek voor SLE. Afwijkingen van de periunguale capillairen kunnen bij vele bindweefselziekten aangetroffen worden, maar worden klassiek niet gezien bij SLE. Gottronpapels zijn enkel aanwezig bij kinderen met JDM, terwijl erytheem tussen de gewrichten (lineair extensorerytheem) zowel bij JDM als bij SLE kan gezien worden. De vroege huidafwijkingen bij JDM zijn gemakkelijk te onderscheiden van deze bij sclerodermie, terwijl de later optredende huidveranderingen gelijkaardig kunnen zijn (6).

Myositis kan voorkomen bij systemische sclerodermie, MCTD, en in mindere mate bij SLE en juveniele chronische artritis. De myositis bij JDM kan hiervan onderscheiden worden door zijn ernst, de hogere stijging van serumwaarden van spierenzymen, en histopathologisch onderzoek van een spierbiopsie, die bij de andere bindweefselziekten geen significante vasculopathie kan aantonen.

Systemische kenmerken die vaak voorkomen bij SLE, zoals pericarditis en pleurale effusies, zijn zeldzaam bij JDM. Hepatosplenomegalie en lymfadenopathie komen in minder dan 5% van de kinderen met JDM voor. Artritis komt bij JDM niet zelden voor en is daarbij gewoonlijk mild; bij SLE komt artritis vaker voor en kan het, hoewel niet-erosief, ernstig en zeer pijnlijk zijn (6). Patiënten met SLE



hebben gewoonlijk een hogere titer antinucleaire factor (ANF) (19).

Routine histopathologisch onderzoek van de huid kan niet differentiëren tussen SLE en DM (5).

## Diagnostiek

De diagnostische criteria voor JDM zijn momenteel nog steeds gebaseerd op deze samengesteld door Bohan en Peter in 1975. Deze omvatten één criterium voor huidaantasting en vier criteria voor spieraantasting. Een overzicht van de criteria en hoe de diagnose kan gesteld worden aan de hand van deze criteria is weergegeven in tabel 2.

In de huidige klinische praktijk is het stellen van de diagnose van JDM aan de hand van deze criteria echter vaak een probleem, aangezien een emg en een spierbiopsie invasief zijn, vooral bij kinderen. Zeker bij een overtuigend klinisch beeld worden deze onderzoeken dan ook vaak achterwege gelaten. Een onderzoek van Brown et al. naar het gebruik van deze middelen door pediatrie reumatologen toont aan dat slechts 56% emg gebruiken en 61% overgaan tot spierbiopsie (20). Daarnaast bestaan er modernere technieken, zoals MRI, die vaak worden toegepast als alternatief om myositis aan te tonen. Vele kinderen krijgen hierdoor dus het label 'waarschijnlijk', wat een negatieve invloed heeft op onder andere verder onderzoek en ontwikkelingen in dit gebied, omdat de inclusiecriteria voor een studie vaak niet voldaan zijn (20). Ook de voorliggende casus is de diagnose volgens deze criteria niet 'definitief' maar 'waarschijnlijk' omdat er slechts twee spiercriteria (kliniek en enzymen) voldaan zijn. De laatste jaren is men bezig met het bepalen van de belangrijkste diagnostische methoden – zo

weinig mogelijk invasief en zo veel mogelijk kostenefficiënt – om de criteria te herzien (20).

## Laboratoriumbevindingen

### Spierenzymen

Verhoogde serumwaarden van spierenzymen (creatinekinase (CK), aspartaataminotransferase (AST), lactaatdehydrogenase (LDH) en aldolase) weerspiegelen spierinflammatie of -schade (4). Ze zijn belangrijk voor het stellen van de diagnose en voor de evaluatie van het effect van de behandeling gedurende het ziekteverloop. Het is belangrijk alle enzymen te bepalen, aangezien er een sterke individuele variatie is in het patroon van stijging van de spierenzymen, en een stijging van slechts één spierenzym mogelijk is (5, 6, 19). De meest sensitieve bepaling is die van de CK-waarde, die tot 50 maal verhoogd kan zijn bij actieve ziekte (16).

### Algemene bevindingen en biomarkers

Niet-specifieke indicatoren van inflammatie, zoals de sedimentatie en het CRP, lijken te correleren met de graad van klinische inflammatie. Leukocytose en anemie zijn zeldzaam bij het begin van de ziekte, behalve bij een geassocieerde gastro-intestinale bloeding. Er kan een lymfopenie te zien zijn. Een urineanalyse is gewoonlijk normaal. Acutefaseserum-reactantia, zoals alfa-1-zuur-glycoproteïne, serumalbumine en -ferritine, correleren met actieve ziekte, voornamelijk van buiten de spieren. Een flowcytometrie van perifere lymfocyten toont verhoogde waarden van CD19 + B-lymfocyten en van de CD4/CD8-verhouding, en verlaagde waarden van CD3/CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> „natural killer”(NK)-cellen in nieuw gediagnosticeerde, niet-behandelde patiënten met JDM vergeleken met gezonde controles (6).

TABEL 2

*Diagnostische criteria voor DM. Overgenomen uit Kovacs et al. (19).*

1. Proximale symmetrische spierzwakte, progressief toenemend over weken tot maanden
2. Inflammatoire myopathie op spierbiopsie
3. Stijging serumwaarden van spierenzymen
4. Electromyografische kenmerken van myopathie
5. Huidsymptomen typisch voor DM*
Definitief PM/DM: 4 criteria voldaan
Waarschijnlijk PM/DM: 3 criteria voldaan
Mogelijk PM/DM: 2 criteria voldaan
* Criteria #5 moet één van de voldane criteria zijn voor definitieve, waarschijnlijke, of mogelijke DM.
DM: dermatomyositis; PM: polymyositis.



Neopterine, een merker voor celgedeïmmiteerde immuniteit, onder andere van macrofaagactivatie, en producten van de vonwillebrandfactor, een merker voor endotheelcelschade, zijn verhoogd bij bepaalde patiënten met actieve inflammatie, maar zijn niet specifiek voor JDM (4).

#### *Auto-antistoffen*

Auto-antistoffen kunnen helpen in de diagnose, maar zijn enkel nuttig indien ze positief zijn. Ze zijn dus vooral bruikbaar bij twijfel over de diagnose (21). Men veronderstelt dat 40% van de kinderen en 70% van de volwassenen DM-positieve gekende auto-antistoffen hebben (1, 18). Ze zijn geassocieerd met specifieke klinische kenmerken, immunogenetica, respons op therapie en prognose, maar meer bij volwassenen dan bij kinderen (1).

Men kan twee groepen autoantistoffen onderscheiden, namelijk de myositis-specifieke autoantistoffen (MSA) (tabel 3) en de myositis-geassocieerde autoantistoffen (MAA) (tabel 4). De MSA zijn gericht tegen cytoplasmatische of nucleaire componenten betrokken in de eiwitsynthese en nucleaire transcriptie (2). Bij kinderen worden ze minder aangetroffen dan bij volwassenen. MSA worden klassiek onderverdeeld in drie hoofdgroepen: antisynthetaseantistoffen, „anti-signal recognition particle“-autoantistoffen en anti-Mi2-autoantistoffen. Antisynthetaseantistoffen zijn geassocieerd met het antisynthetasesyndroom, dat bestaat uit

de aanwezigheid van monteurshanden, het fenomeen van Raynaud, interstitiële longziekte, artritis en koorts (4). De tweede groep, de MAA, worden ook teruggevonden bij andere auto-immuunziekten (2).

Naast deze goed gekarakteriseerde autoantistoffen zijn er recent nog drie andere geïdentificeerd: anti-p155/140, anti-p140 (anti-Mj) en anti-CADM140 (tabel 5). Vooral de eerste twee verdienen hier de aandacht: ze worden bij 20-30% van de patiënten met JDM aangetroffen. Anti-p155/140 is geassocieerd met ernstigere cutane manifestaties en een gegeneraliseerde lipodystrofie. Anti-p140 (anti-Mj) wordt uitsluitend bij patiënten met JDM teruggevonden en is geassocieerd met een significant verhoogd risico op calcinosis en contracturen (2, 17).

#### **Aantonen van spieraantasting: spierbiopsie, emg en MRI**

Bijkomende onderzoeken om spieraantasting na te gaan zijn een spierbiopsie, een emg en een MRI. Een spierbiopsie toont perifasciculaire, perimysiale of perivasculaire infiltraten en perifasciculaire atrofie van spiervezels (8, 16). De myopathie kan echter focaal zijn, zeker in het begin van de ziekte, waardoor een emg en een spierbiopsie ten onrechte negatieve resultaten kunnen opleveren. Een MRI kan hierbij een nuttige rol spelen, door de juiste plaats voor biopsienamen of emg

TABEL 3

*Myositis-specifieke auto-antistoffen. Overgenomen en aangepast uit Feldman et al. (1), Wedderburn et al. (2), en Robinson et al. (4).*

MSA	Auto-antigeen	Frequentie blanke JDM (%)	Frequentie DM bij blanke volwassenen (%)	Kliniek
Anti-ARS	Aminoacyl-tRNA synthetases	1-5	30	Antisynthetasesyndroom
Anti-Jo1	Histidyl-tRNA synthetase	2-5	25-30	Antisynthetasesyndroom
Anti-PL12	Alanyl-tRNA synthetase	1-3	< 5	Antisynthetasesyndroom
Anti-PL7	Theonyl-tRNA synthetase	< 1	< 5	Antisynthetasesyndroom
Anti-EJ	Glycyl-tRNA synthetase	< 1	< 5	Antisynthetasesyndroom
Anti-OJ	Isoleucyl-tRNA synthetase			
Anti-KS	Asparagynyl-tRNA synthetase	–	< 1	Antisynthetasesyndroom
Anti-HA	Tyrosyl-tRNA synthetase			
Anti-ZA	Penylalanyl-tRNA synthetase			
Anti-Mi2	DNA Helicase	5	20-30	Typische cutane manifestaties, mildere myopathie
Anti-SRP	Signal recognition particle	1-3	4-5	Zeer ernstige polymyositis

DM: dermatomyositis; JDM: juveniele dermatomyositis; MSA: myositis-specifieke auto-antistoffen.



TABEL 4

*Myositis-geassocieerde auto-antistoffen. Overgenomen en aangepast uit Feldman et al. (1), Wedderburn et al. (2), en Robinson et al. (4).*

Antistof	Auto-antigeen	Frequentie blanke JDM (%)	Frequentie DM bij blanke volwassenen (%)	Kliniek
Anti-U1-RNP	U1 ribonucleoproteïne (snRNP)	6	2-3	Myositis-overlapsyndromen
Anti-U3-RNP	U3 ribonucleoproteïne (fibrillairine)	1	–	Myositis-overlapsyndromen
Anti-PM-Scl	Nucleolair multiproteïnecomplex 52 of 60 kD	5-7	2	Scleroderma-myositisoverlap. Milde myositis, hoge frequentie artritis, fenomeen van Raynaud, calcinosis en ILD. Kaukasiërs HLA-DRB1*0301
Anti-Ro	Ribonucleoproteïnen (hYRNA)	2	12	Myositis-overlapsyndromen
Anti-La	Ribonucleoproteïne	1	8	
Anti-Ku	P70/p80 heterodimeer, DNA-geassocieerde proteïnen	< 1	0-9	Scleroderma-myositisoverlapsyndroom
Anti-Topo	DNA topo-isomerase 1	1	–	

DM: dermatomyositis; HLA: „human leucocyte antigen”; ILD: interstitiële longziekte; JDM: juveniele dermatomyositis.

TABEL 5

*Nieuw geïdentificeerde auto-antistoffen. Overgenomen en aangepast uit Feldman et al. (1), Wedderburn et al. (2), en Robinson et al. (4)*

Antistof	Auto-antigeen	Frequentie blanke JDM (%)	Frequentie DM bij blanke volwassenen (%)	Kliniek
Anti-p155/140	Transcriptieel intermediaire factor 1-gamma-eiwit	23-29	13-21	Ernstigere cutane manifestaties, gegeneraliseerde lipodystrofie Volwassenen: maligniteit
Anti-p140 (Mj)	Nucleair matrixeiwit 2	13-23	–	Calcinosis, contracturen
Anti-CADM140 (Anti-MDA5)	Melanoom differentiatiegeassocieerd gen 5	–	10	Snel progressieve ILD, Aziaten

DM: dermatomyositis; ILD: interstitiële longziekte; JDM: juveniele dermatomyositis.

aan te tonen en zo de diagnostische waarde hiervan te verhogen (4, 17). Een MRI is sensitief voor het aantonen van spierinflammatie (oedeem), maar niet specifiek (1).

Er is een scoresysteem uitgewerkt om biopsieën van JDM te beoordelen op basis van vier domeinen: inflammatoire en vasculaire/endotheliale veranderingen, en veranderingen van de spiervezels en het bindweefsel (22). Een retrospectieve studie die gebruik maakte van een gelijkaardig scoresysteem toonde aan dat arteriële veranderingen en het verlies van capillairen samengaan met een meer chronisch ziekteverloop (23).

### Capillaroscopie

Veranderingen van de capillairen van het nagelbed zijn een weerspiegeling van de systemische vasculopathie. Kinderen met JDM vertonen bij capillaroscopie een verlies van capillairen en vertakte en gedilateerde capillairen. De capillairen zijn globaal vergroot, te onderscheiden van megacapillairen bij sclerodermie, waarbij alleen het apicale gedeelte sterk verbreed is. Dit onderscheid werd voor het eerst beschreven door Hildegard Maricq (24). Een studie van Smith et al. toonde aan dat de afwijkingen geassocieerd zijn met ziekteactiviteit van de huid (11).



Schmeling et al. vonden ook een associatie met spieraantasting (12). Een capillaroscopie is zeer sensitief voor de diagnose van JDM, waardoor er stemmen opgaan om een verlies in capillaire densiteit van het nagelbed in de diagnostische criteria op te nemen (12). De specificiteit daarentegen is laag, aangezien dezelfde afwijkingen ook gezien kunnen worden bij andere bindweefselaandoeningen, zoals sclerodermie en MCTD (1).

### Huidbiopsie

De klassieke cutane histopathologie is een paucicellulaire grensvlakdermatitis met een schaars superficiael perivasculair infiltraat en vacuolaire veranderingen van de basale cellaag van de epidermis (7).

### Behandeling

Er zijn geen gerandomiseerde, gecontroleerde studies gepubliceerd over de behandeling van JDM, waardoor de meeste kennis komt uit observationele studies en klinische ervaring. Sinds de jaren 1970 is de hoeksteen van de behandeling het toedienen van hoge dosissen orale corticosteroiden (tot 2 mg/kg/dag prednison), die voortgezet worden tot een duidelijke verbetering van de kliniek en bloedwaarden merkbaar is, en dan over een periode van twee jaar traag worden afgebouwd. Een langdurige toediening van corticosteroiden gaat echter gepaard met belangrijke neveneffecten, waardoor meestal adjuvante immuunsuppressiva worden gebruikt als corticoïdsparende medicatie. Methotrexaat (ongeveer 15 mg/m<sup>2</sup>/week oraal of subcutaan) wordt wereldwijd gebruikt door pediatrie reumatologen als steroidsparend middel bij de start van de behandeling. Andere adjuvante behandelingen en behandelingen voor refractaire ziekte die in bepaalde gevallen doeltreffend zijn gebleken, zijn: ciclosporine, intraveneuze immuunglobulinen, hydroxychloroquine, tacrolimus, azathioprine, mycofenolaatmofetil en cyclofosfamide (1, 4). De laatste jaren onderzoekt men ook het effect van biologicals. De eerste resultaten van een gerandomiseerde, gecontroleerde studie over rituximab (anti-CD20 en dus anti-B-cel) in refractaire JDM en DM of PM bij volwassenen suggereren een goede respons van de kinderen met JDM op rituximab (4). Gezien het gebrek aan gecontroleerde studies raadt men algemeen aan bij kinderen met typische, matig ernstige myositis, zo

snel mogelijk te starten met corticosteroiden in hoge dosis (enteraal of parenteraal in meer ernstigere gevallen), in combinatie met een steroidsparend middel, zoals methotrexaat (1).

Daarnaast zijn een aantal adjuvante behandelingen belangrijk. Gezien de fotosensitiviteit bij vele patiënten wordt zonneprotectie met een hoge beschermingsfactor aangeraden. De huidafwijkingen beantwoorden soms aan topische steroiden, tacrolimuszalf, of pimecrolimuscrème. Kinesitherapie wordt meer en meer belangrijk geacht voor het verbeteren van de spierkracht en de aërobe capaciteit. Fysiotherapie wordt aanbevolen voor de preventie van contracturen en het verbeteren van de functie, en lijkt ook veilig te zijn gedurende actieve ziekte. Calcium en vitamine D worden gegeven om de globale botdensiteit te verbeteren (1, 6).

De behandeling van calcinosis is moeilijk en meestal niet doeltreffend. Geen enkele behandeling is algemeen aanvaard als standaardbehandeling. In gevalstudies zijn gunstige resultaten beschreven met onder andere colchicine, aluminiumhydroxide, probenecid, anti-TNF-medicatie, bisfosfonaten, diltiazem, warfarine, „extracorporeel shock wave lithotripsy” (ESWL) en chirurgische resectie (6, 25). Belangrijker is het snel starten van een agressieve behandeling met corticosteroiden en andere medicatie, wat leidt tot een lagere frequentie en ernst van calcinosis (6, 15).

### Prognose

Het klinische verloop kan monocyclisch zijn, met een permanente remissie binnen twee tot drie jaar, polycyclisch, of chronisch continu. Een vertraagde of inadequate behandeling is een van de belangrijkste voorspellers voor een chronisch continu ziekteverloop (1).

Vóór de introductie van corticosteroiden hadden kinderen met JDM een slechte prognose: mortaliteit trad op in een derde van de gevallen en nog een derde hield er permanente fysieke beperkingen aan over. Dankzij een vroegere diagnosestelling en een meer doeltreffende behandeling is de mortaliteit in de laatste decennia sterk gedaald (< 2%) en de functionele uitkomst sterk verbeterd. Een vroege herkenning en agressieve behandeling blijft dus essentieel. Ondanks alles ontwikkelt een derde van de patiënten calcinosis en heeft meer dan een derde een chronisch actieve ziekte, voornamelijk met huidsymptomen (1, 6).



## Besluit

Juvenile dermatomyositis (JDM) is een zeldzame systemische auto-immuunziekte met mogelijk ernstige verwickelingen. In tegenstelling tot bij volwassenen is er geen verband met maligniteiten, wel is er een hogere kans op vasculopathie en calcinosis. Een snelle agressieve aanpak op basis van systemische corticoiden in combinatie met steroïdsparende immuunsuppressiva, zoals methotrexaat, kan leiden tot een betere prognose.

## Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

### Abstract

#### Juvenile dermatomyositis

Juvenile dermatomyositis (JDM) is a rare, often chronic, auto-immune disease whose cause is not totally elucidated. In addition to genetic and environmental factors, maternal microchimerism plays a potential role. The pathogenesis is complex and not fully understood. It is thought to be an auto-immune complement-mediated small-vessel vasculopathy, involving both the innate and the acquired immunity. Clinically JDM is characterized by a symmetrical proximal muscle weakness and typical skin manifestations, the most frequent being the Gottron's papules, the periorbital heliotrope rash, and periungual telangiectasias. Calcinosis and lipodystrophy are not infrequent and associated with a more severe disease course. Impairment of other organ systems is possible, but usually subclinical.

Since 1975, the diagnosis is based on criteria defined by Bohan and Peter (skin symptoms, proximal muscle weakness, muscle enzymes, muscle biopsy, electromyography). New diagnostic criteria including also modern studies, such as MRI and nailfold capillaroscopy, are needed. The base of the treatment still consists of systemic corticosteroids, in combination with a steroid-sparing immunosuppressant such as methotrexate. Early recognition and treatment are very important for a more favourable prognosis. Despite everything, a third of the patients develops calcinosis and more than a third suffers from a chronically active disease, mainly with skin symptoms.

## Literatuur

1. FELDMAN BM, RIDER LG, REED AM, PACHMAN LM. Juvenile dermatomyositis and other idiopathic inflammatory myopathies of childhood. *Lancet* 2008; 371: 2201-2212.
2. WEDDERBURN LR, RIDER LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 665-678.
3. DE HAES P. Huidaantasting bij systeemziekten. *Tijdschr Geneesk* 2008; 64: 1101-1107.
4. ROBINSON AB, REED AM. Clinical features, pathogenesis and treatment of juvenile and adult dermatomyositis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 664-675.
5. CALLEN JP, WORTMANN RL. Dermatomyositis. *Clin Dermatol* 2006; 24: 36-373.
6. RIDER LG, LINDSLEY CB, CASSIDY JT. Juvenile dermatomyositis. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer R, Lindsley C, eds. *Textbook of pediatric rheumatology*. 6th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010: 375-413.
7. CHIU YE, CO DO. Juvenile dermatomyositis: immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 357-367.
8. DALAKAS MC, HOHLFELD R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-982.
9. DALAKAS MC. Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion body myositis. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th Ed. New York: McGraw-Hill, 2011: 2696-2702.
10. KHANNA S, REED AM. Immunopathogenesis of juvenile dermatomyositis. *Muscle Nerve* 2010; 41: 581-592.
11. SMITH RL, SUNDBERG J, SHAMIYAH E, DYER A, PACHMAN LM. Skin involvement in juvenile dermatomyositis is associated with loss of end row nailfold capillary loops. *J Rheumatol* 2004; 31: 1644-1649.
12. SCHMELING H, STEPHENS S, GOIA C, et al. Nailfold capillary density is importantly associated over time with muscle and skin disease activity in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 885-893.
13. RIDER LG, ATKINSON JC. Images in clinical medicine. Gingival and periungual vasculopathy of juvenile dermatomyositis. *N Engl J Med* 2009; 360: e21.
14. REITER N, EL-SHABRAWI L, LEINWEBER B, BERGHOLD A, ABERER E. Calcinosis cutis: part I. Diagnostic pathway. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 1-12.
15. FISLER RE, LIANG MG, FUHLBRIGGE RC, YALCINDAG A, SUNDEL RP. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 505-511.
16. BOOGAARD R, DREXHAGE VR, VAN SUIJLEKOM-SMITT LWA. Twee kinderen met huiduitslag en spierzwakte: juvenile dermatomyositis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 146-150.
17. MAMMEN AL. Autoimmune myopathies: autoantibodies, phenotypes and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 343-354.
18. JORIZZO JL, CARROLL CL, SANGUEZA OP. Dermatomyositis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatology*. 2nd Ed. Missouri: Mosby Elsevier, 2008.
19. KOVACS SO, KOVACS SC. Dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 899-920.
20. BROWN VE, PILKINGTON CA, FELDMAN BM, DAVIDSON JE. An international consensus survey of the diagnostic criteria for juvenile dermatomyositis (JDM). *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 990-993.



21. COSTNER MI, GRAU RH. Update on connective tissue diseases in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25: 207-220.
22. WEDDERBURN LR, VARSANI H, LI CK, et al. International consensus on a proposed score system for muscle biopsy evaluation in patients with juvenile dermatomyositis: a tool for potential use in clinical trials. UK Juvenile Dermatomyositis Research Group. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1192-1201.
23. MILES L, BOVE KE, LOVELL D, et al. Predictability of the clinical course of juvenile dermatomyositis based on initial muscle biopsy: a retrospective study of 72 patients. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1183-1191.
24. MARICQ HR, LEROY EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by „wide-field” microscopy. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 619-628.
25. REITER N, EL-SHABRAWI L, LEINWEBER B, BERGHOLD A, ABERER E. Calcinosis cutis: part II. Treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 15-22.